# Beiträge

zur

# Histologie der schleimbildenden Adenome

und

# Carcinome der Brustdrüse.

## Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medicinischen Doctorwürde

der

medicinischen Facultät zu Rostock

vorgelegt

von

**Hermann Meyer**
aus Loetzen.

**Rostock.**
Universitäts-Buchdruckerei von Adler's Erben.
1880.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553624_0164

Dem Andenken

seines theuren Vaters

der Verfasser.

Die weibliche Brustdrüse zeichnet sich zufolge der durch ihre exponirte Lage und eigenthümlichen physiologischen Verhältnisse gesteigerten Disposition zu Geschwulstbildungen durch ein derartig reichhaltiges Repertoir von Neubildungen aus, die in ihrer Mannigfaltigkeit den histologischen Studien ein so fruchtbares Material geliefert haben, dass sie in diesem Sinne von Rindfleisch sehr bezeichnend „die Amme der pathologischen Gewebelehre“ genannt worden ist. Nichtsdestoweniger ist das Capitel der Mammageschwülste noch lange kein abgeschlossenes, und besonders hinsichtlich der Entwickelungsgeschichte vieler hierher gehöriger Tumoren eröffnet sich der Forschung noch ein so weites Feld, dass wir uns berechtigt halten, durch Beschreibung einiger Fälle, welche, ausgezeichnet durch das Auftreten der schleimigen Metamorphose in dem Gange der Entwickelung und die verschiedenen Entwickelungsstadien in markanter Weise repräsentirend, einen nicht unwichtigen Einblick in die Genese dieser Varietät von Geschwülsten gestatten, einen kleinen Beitrag zu diesem interessanten Capitel zu liefern. Zwar stellen partielle schleimige Metamorphosen der glandulären Mammageschwülste nicht ganz seltene Vorkommnisse dar, indessen Angaben über ein excessives Umsichgreifen jener der Art, dass das Schleimgewebe schliesslich in Folge seiner physikalischen Eigenschaften der Neubildung eine gewisse Eigenthümlichkeit der Structur verleiht, sind trotz der sehr in die Breite gegangenen Literatur über diesen Gegenstand nur selten.

Wir haben es uns in der vorliegenden Arbeit zur Aufgabe gestellt, an der Hand des gesammelten Materials die ersten Anfänge schleimiger Umbildungen einiger Adenome und Carcinome bis zur vollendeten Metamorphosirung des interstitiellen Gewebes in myxomatöses Gewebe zu verfolgen und bei den verschiedenen Stadien dieses Processes etwaige Analogien zwischen den beiden Geschwulstarten zu eruiren. Ehe wir an die Würdigung der anatomischen Charaktere unserer Tumoren gehen, ist es vielleicht nicht überflüssig, uns zu vergegenwärtigen, dass die Mamma-Adenome keineswegs eine besonders gut classificirte Gruppe von Geschwülsten darstellen, da von manchen Autoren die Grenzen der hierher gehörigen Neoplasien möglichst weit gezogen, so z. B. von Rindfleisch (Lehrbuch d. path. Gewebelehre, S. 485) einige Sarcom- und Fibromformen ohne Weiteres hierzu gerechnet werden, von anderen dagegen der gegentheiligen Maxime gehuldigt wird. Ja, der neueste Bearbeiter der Brustdrüsengeschwülste, Billroth (Deutsche Chirurgie, Lief. 41, S. 76), vollzieht die Categorisirung der Adenome nur mit sichtbarem Widerstreben und glaubt sie durch folgende Erläuterung motiviren zu müssen: „Es ist daher mehr eine Concession, welche ich der systematischen Vollständigkeit dieser Arbeit mache, dass ich die folgenden Beobachtungen hier rubricire; sie hätten sich allenfalls auch an anderen Stellen (bei Fibrom, Adenosarcom etc.) unterbringen lassen.“ Im Gegensatz zu dieser ablehnenden Haltung ist indessen für die grosse Mehrzahl der Forscher die wohl abgrenzbare Individualität der Mamma-Adenome, wenn auch in einzelnen Fällen ihre Unterscheidung von anderen Tumoren der Brustdrüse sehr schwierig sein kann, im Grossen und Ganzen ausser Zweifel, und ebenso die Thatsache, dass es sich hierbei nicht nur um Ektasie der Drüsenelemente mit bindegewebiger Hyperplasie, sondern auch um wirkliche Production neuen Drüsenparenchyms handelt. Wir wollen uns in letzter Beziehung nur noch den Hinweis gestatten,

dass sich zwei Arten von Adenomen, nämlich solche von den Milchgängen und andere von den Acinis ausgehende, unterscheiden lassen; wir haben niemals diese beiden Drüsenelemente in numerischer Gleichheit zur Entwickelung kommen, sondern stets entweder die Acini oder die Ausführungsgänge die Hauptmasse des Tumors ausmachen sehen. Ob dabei der Umstand massgebend ist, dass die Production neuer Drüsenelemente nach Massgabe der jeweiligen physiologischen Prävalenz der typischen Drüsenelemente erfolgt, d. h. ob bei virginalen Brustdrüsen mehr die Ausführungsgänge, bei Drüsen, die sich bereits einmal im Zustande der Lactationshypertrophie befunden haben, mehr die Acini zur Neubildung angeregt werden, verdient unserer Ansicht nach einige Erwägung, und liesse sich wohl durch eine sorgfältige Prüfung der einschlägigen Fälle constatiren.

Ueber die Entwickelung der Mamma-Adenome und ihre anatomische Beschaffenheit im Allgemeinen werden wir mit wenigen Worten hinweggehen dürfen, da wir diesen Dingen nichts wesentlich Neues hinzuzufügen hätten und nur bekannten Vorgängen eine überflüssige Bestätigung angedeihen liessen. Die ersten dem Auge entgegentretenden Veränderungen hierbei äussern sich in einer Wucherung des Epitheliums, welches die innere Oberfläche der Acini und Ausführungsgänge bekleidet. Diese aus einer einfachen Lage kernhaltiger Zellen gebildete Auskleidung geräth in einen hyperplastischen Zustand, so dass die durch Theilung sich vermehrenden Zellen bald mehrschichtig werden, bald stellenweise das Drüsenlumen völlig verlegen. Ob aus der hierdurch veranlassten Ausdehnung der Epithelialfläche das Wachsthum ihrer Unterlage als nothwendige Folge hervorgeht, oder ob das Verhältniss von Ursache und Wirkung nicht vielmehr ein umgekehrtes ist, lassen wir dahingestellt; genug — wir sehen aus dem Zusammenwirken dieser beiden Factoren zunächst eine Volumszunahme der Acini, als auch eine Verlänge-

rung und Verbreiterung der Ausführungsgänge zu Stande kommen. Neben dieser immer steigenden Dilatation der normaler Weise vorhandenen Drüsenräume stellt sich eine Vermehrung des secernirenden Parenchyms durch Auswachsen und Sprossenbilden ein, sowie eine mehr oder weniger reichliche Hyerplasie des peri- und interacinösen Bindegewebes, wodurch die benachbarten Endbeeren der Acini, die bei der functionirenden Drüse nur durch ein schmales Septum getrennt sind, auseinander gedrängt, und die Gruppirungen in regelmässigen Läppchen, wie solche sich in der Lactationsperiode uns darbieten, gestört werden. Entsprechend der bindegewebigen Hyperplasie und mit ihr Schritt haltend tritt ausserdem eine Vascularisation ein; das Ganze umgibt sich mit einer Bindegewebskapsel, und das Bild eines gewöhnlichen Adenoms steht fertig vor uns da. Diese Skizze, die natürlich nur in weiten, allgemeinen Zügen die Hauptcharaktere der Geschwulstform wiedergibt, erleidet im Einzelnen ihre vielfachen Modificationen, durch welche sich die verschiedenen Varietäten der Adenome von einander differenziren. Und zwar resultiren jene Abweichungen sowohl aus dem Verhältniss, in welchem Drüsenelemente oder Neubildungen des interstitiellen Gewebes das Uebergewicht gewinnen, als auch aus den mannigfachen Arten der progressiven und regressiven Vorgänge, welchen einerseits das Drüsenparenchym, andererseits das Stroma der Adenome sehr häufig unterworfen ist. Eine dieser das Stroma der Ausführungsgänge betreffenden Umwandlungen ist es nun, welche wir speciell in's Auge fassen wollen, um sie auf Grund eigener Untersuchungen einer detaillirteren Betrachtung zu unterziehen, womit wir denn zugleich das eigentliche Gebiet unserer Aufgabe betreten.

Zu besserem Verständniss des Nachstehenden sei es uns gestattet, gleich im Voraus mit der näheren Definition der uns beschäftigenden Adenome zu beginnen und zu bemerken, dass dieselben sich histologisch in ihren End-

stadien als veritable pericanaliculäre Adenomyxome der Mamma charakterisiren, wobei wir freilich hinzufügen müssen, dass die histologischen Charaktere je nach den Phasen, welche diese Neoplasmen in der fortschreitenden schleimigen Umwandlung durchlaufen, wesentlich andere sind; so zwar, dass uns in ein und demselben Tumor neben Initialstadien einer kaum erkennbaren ersten Anlage der myxomatösen Metamorphose andere mit völliger Entwickelung und massenhafter Prävalenz des Schleimgewebes entgegentreten.

Wenden wir uns hiernach zur äusseren Betrachtung der zwei in Weingeist erhärteten Präparate, so lässt sich über ihre gegenwärtige Gestalt nur so viel sagen, dass beide gut wallnussgross, von höckerig-lappiger Oberfläche sind und in einer dünnen, fettarmen Bindegewebskapsel stecken, aus der sie sich ohne Mühe herausschälen lassen. Die Schnittflächen zeigen an manchen Stellen ein mehr homogenes, derbes Gefüge, an anderen ein poröses Ansehen, indem sie hier von zahlreichen, fein verzweigten Spältchen und über stecknadelkopfgrossen Höhlungen, in welchen letzteren lose, nur am Grunde festsitzende Pfröpfe von grobkörnigem Aussehen stecken, durchsetzt sind. Das eine dieser beiden Adenome enstammt einer 37jährigen, kinderlosen Frau, bei welcher die Exstirpation des Tumors im Lübecker Krankenhause ausgeführt worden ist. Das Leiden begann vor 3 Jahren mit Bildung eines kleinen Knotens, der nicht schmerzhaft und gleichmässig langsam gewachsen ist; Achseldrüsen nicht geschwollen. Die Operation wurde gut überstanden; 6 Wochen nach derselben war die Heilung bis auf eine kleine, gut granulirende Wunde vollendet. Ob in den nach der Operation verflossenen $1^1/_2$ Jahren ein Recidiv aufgetreten ist, ist uns unbekannt. Das zweite Adenom entwickelte sich bei dem 23jährigen, kinderlosen Dienstmädchen F. B., das im December 1877 zuerst einwärts von der linken Mammilla eine kirschgrosse Verhärtung entdeckte. Bei ihrer Vorstellung in der hie-

sigen geburtshilfl. Klinik am 13. Februar 1879 war in der linken Mamma eine höckerige, wallnussgrosse Geschwulst fühlbar, die deutlich circumscript erschien; Achseldrüsen leicht geschwollen. Der Tumor wurde exstirpirt, und Patientin am 7. März geheilt entlassen. Ueber ihre weiteren Schicksale ist gleichfalls nichts bekannt. Legen wir behufs mikroskopischer Untersuchung Schnitte durch jene bei der äusseren Beschreibung hervorgehobenen derberen Theile der Geschwülste, wo wir die ersten Stadien des qu. Processes antreffen, so bietet sich unseren Augen ein Bild dar *), welches von dem geschilderten normalen eines gewöhnlichen Adenoms nur insoweit abweicht, als unmittelbar um die meisten Ausführungsgänge in grösserer oder geringerer Ausdehnung ein Gewebe an Stelle des derbfasrigen Bindegewebes angelagert erscheint, welches die allergrösste Aehnlichkeit mit einem spindelzelligen Sarcomgewebe von zartstreifiger Grundsubstanz darbietet.

> In dieser Hinsicht stimmen also unsere Tumoren durchaus mit den Sarcomen der Mamma überein, bei denen gleichfalls das hyaline, die feineren Ausführungsgänge umhüllende Bindegewebe als Ausgangspunkt für die sarcomatöse Neubildung betrachtet wird.

Die Producte dieser ersten bindegewebigen Neubildung sind hinsichtlich ihrer Quantität regionär sehr verschieden. Während an manchen Stellen dieses optisch sich scharf markirende Gewebe die Ausführungsgänge nur als schmale Säume umgiebt, zwischen denen das Bindegewebe in breiten Wellenlinien hinzieht, haben sich an anderen Stellen massenhafte Schichten abgelagert, welche die Ausführungsgänge von allen Seiten umwuchernd, nur schwache Reste des immer mehr zurückweichenden Bindegewebes

*) Die deutlichsten Bilder haben wir durch die Doppelfärbung mit Hämatoxylin-Eosin erhalten. Die myxomatösen Partien erhalten durch Haematoxylin anfänglich eine leicht bläuliche Tinction, die mit fortschreitender Metamorphose immer intensiver wird, und heben sich dadurch von dem übrigen, durch Eosin schön roth gefärbten Interstitialgewebe ausserordentlich deutlich ab.

zwischen sich lassen. Natürlich ist diese ungleichmässige Entwickelung nichts anderes, als der Ausdruck eines Altersunterschiedes, welcher zwischen den stellenweisen Anlagerungen besteht. Zu gleicher Zeit, wo das Spindelzellgewebe, dessen anfänglich zartstreifiger Grundsubstanz wir bereits Erwähnung gethan haben, in seiner Peripherie fortwuchert, beginnen an seiner Intercellularsubstanz Veränderungen einzutreten, die in einer schleimigen Erweichung derselben sich äussernd, dem Gewebe den provisorischen Charakter eines myxosarcomatösen verleihen, welchen es jedoch in den etwas vorgeschritteneren Stadien alsbald verliert, um zu einem echten Myxomgewebe zu werden, das die bekannten Sternzellen in schleimiger Grundsubstanz dem Auge darbietet. Auf diese Weise bleibt mit dem zunehmenden Wachsthum der Geschwülste die myxomatöse Umwandlung des Stromas progredient, bis schliesslich das ganze Interstitialgewebe bis auf spärliche Residuen in diesen Vorgang hineingezogen ist, wodurch dann wiederum, wie wir sehen werden, die Structurverhältnisse eine eigenartige Modification erfahren.

Fragen wir uns nun: Weshalb findet sich die erste Anlage der Neubildung immer gerade um Ausführungsgänge? Welches Gewebe ist es, das hier zur Matrix des Schleimgewebes wird? Stellt das Ganze überhaupt einen degenerativen Vorgang oder einen Proliferationsprocess vor? Es ist ersichtlich, dass die endgültige Entscheidung dieser Fragen sich allein aus der genauen Kenntniss der hier in Betracht kommenden anatomischen Verhältnisse herleiten lässt, weswegen wir vor Allem in eine Erörterung dieser eintreten wollen.

Um die Structurverhältnisse der Wandungen der Ausführungsgänge der mikroskopischen Analyse zugänglich zu machen, ist es nothwendig, das die Innenfläche derselben auskleidende Cylinderepithel auf eine mechanische Weise vorher zu entfernen. Gelingt (am besten durch Schütteln der durch den erhärteten Tumor gelegten Schnitte) die

Entfernung des Epithels, ohne den Zusammenhang der Theile im Uebrigen zu stören, so bemerken wir, nunmehr von dem Epithel entblösst, eine einfache Lage spindelförmiger Zellen, die ohne jede Zwischensubstanz dicht aneinander gelagert sind, indem sie sich mit ihren zugespitzten Enden in einander schieben: in ihrer Anordnung etwa der einfachen Lage einer glatten Muskelschicht gleichend. Die Zellkörper erscheinen granulirt und enthalten einen länglich ovalen, fast stäbchenförmigen Kern; trotz dieser Aehnlichkeit handelt es sich nicht um glatte Muskelfasern. An diese Lage einfacher Bindegewebezellen schliesst sich sodann eine schmale Schicht feinfaserigen Bindegewebes mit einer grösseren Menge spindelförmiger wie runder Zellen; nach aussen hin endlich grenzt sich diese Schicht gegen das hyperplastische Interstitialgewebe ohne scharfen Uebergang ab. Jene Spindelzellenlage repräsentirt somit die Membr. propria, die feinfaserige, zellenreiche Bindegewebsschichte die Adventitia der Ausführungsgänge *). Mit dem Auftreten der myxo-sarcomatösen Neubildung vollzieht sich nun an den eben skizzirten Verhältnissen folgende Aenderung: Die in der Norm so schmale adventitielle Gewebsschicht geräth in einen Zustand üppiger Wucherung; es tritt eine lebhafte Kern- und Zelltheilung in derselben ein; ganz proportional mit dieser abundanten Zellenbildung wächst natürlich das Volumen der Gewebsschichte, welche fortwuchernd und das Bindegewebe verdrängend, sich in die Nachbarschaft hinein erstreckt, und in diesem Stadium als die erste Anlage jenes oben erwähnten Sarcomgewebes erscheint. Gleichzeitig erfährt die anfangs feinfaserige Intercellularsubstanz eine Erweichung mit immer zunehmender Verwischung ihrer fibrillären Elemente, so dass alsbald eine Textur resultirt, welche als eine myxosarco-

*) Gleiche Structurverhältnisse finden sich an der Wand der feineren Ausführungsgänge der normalen Brustdrüse. Cf. Langhans, Virchow's Arch. Bd. 58.

matöse angesprochen werden muss. Bei allen diesen Vorgängen bleibt die aus einer einfachen Lage von Spindelzellen bestehende Membr. propria der Drüsencanäle unbetheiligt. In diesem Stadium, wo unsere Tumoren sehr wohl als Adenosarcome bezeichnet werden könnten, handelt es sich also — um es nochmals zu betonen — hauptsächlich um die Bildung eines, aus spindelförmigen Zellen mit schleimiger Grundsubstanz zusammengesetzten Gewebes um die Drüsencanäle, deren Adventitia die Matrix dieser Neubildung abgibt. Was aber unsere Tumorea als eine besondere Varietät heraushebt, ist das Vorübergehende dieses Zustandes, sind die Veränderungen, die sich im weiteren Verlaufe einstellen. Hat nämlich die Neubildung eine gewisse Ausdehnung erreicht, so fällt das ganze Sarcomgewebe einer exquisit myxomatösen Metamorphose *) anheim. Im ganzen Verlauf unserer Adenome lassen sich überhaupt sehr ungezwungen drei Stadien unterscheiden. Das erste dieser kennzeichnet sich durch das Auftreten der myxo-sarcomatösen Wucherungen um die Drüsenelemente: es ist dasjenige, in welchem die Geschwülste den zeitweiligen Charakter von Adenosarcomen an sich tragen. Das zweite Stadium coincidirt mit dem Zustandekommen der schleimigen Metamorphose, mit dem Auftreten des Schleimgewebes als neues, integrirendes Structurelement; es ist dasjenige, in welchem die Tumoren vorübergehend den Typus der Myxoadenome wiedergeben. Die Dauer dieses Durchgangsstadiums ist die kürzeste. Infolge der physikalischen Eigenschaften des Schleimstoffes tritt alsbald eine Reihe von Veränderungen ein, welche das dritte und Schlussstadium auf eine eigene

*) Wenn wir bisher den Ausdruck „Degeneration“ vermieden und ihn durch andere mehr indifferente ersetzt haben, so ist dies absichtlich und im Hinblick auf die progressiven Vorgänge, welche sich in dem Schleimgewebe zu Folge späteren Auftretens von Gefässen in demselben abspielen, geschehen; s. weiter unten.

Weise charakterisiren. Da nämlich der Schleimstoff ein sehr quellungsfähiger Körper ist, so erfordert der Eintritt dieser Metamorphose schon an und für sich eine grössere Raumentfaltung, und wir sehen deshalb als ersten Effect des räumlichen Missverhältnisses gewisse Veränderungen an der Form und dem Lumen der Drüsencanäle, als der einer mechanischen Druckkraft am wenigsten Widerstand leistenden Gebilde, auftreten. In jener Phase, wo das Drüsenparenchym noch in voller Mächtigkeit dasteht, findet man daher in Folge des ungleichmässig wirkenden Drucks seitens des Schleimgewebes partielle Ectasien, cystische Abschnürungen, varicöse Schlängelungen und andere, zuweilen höchst barocke Formen der Ausführungsgänge: auffallend häufig ereignet es sich an Stellen, wo das Schleimgewebe vorwiegend nur auf einer Seite der Gänge vorhanden ist, während an der anderen das derbe Interstitialgewebe jedes Ausweichen verhindert, dass die Milchcanäle streckweise in ziemlich regelmässigen Intervallen eingebuchtet werden und dadurch ein perlschnurartiges Aussehen gewinnen. Ein Hineinwachsen der myxomatösen Massen in Form von Auswüchsen in das Innere der Milchgänge findet indessen niemals statt. Zu dieser Formalteration des Drüsenparenchyms kommt bald ein zweiter Factor, welcher auf die Integrität des Bestandes des ersteren in hohem Grade beeinträchtigend wirken muss. Demnächst nämlich tritt eine stärkere Gefässentwickelung und secundär neue Proliferation von Myxomgewebe ein; und in dem Maasse, in welchem die Wucherung der schleimigen Massen fortschreitet, wächst auch der Druck, den sie ausüben, und welcher als schliessliches Resultat eine mehr oder weniger ausgesprochene Atrophie der eigentlichen Drüsensubstanz haben muss. Vorerst atrophirt das Drüsenepithel, dann verschwinden allmälig die Terminalbläschen und feineren Milchgänge, und es bleiben nur die grösseren Canäle, darmähnlich ausgezogen, mit einer Schichte niedrigen Cylinderepithels bekleidet und meistentheils ohne jedes

Lumen in comprimirtem Zustande übrig. Wie aber unter dem Einflusse der von allen Seiten andringenden Schleimmassen das Drüsenparenchym rareficirt wird, so unterliegt auch das bindegewebige Stroma denselben Veränderungen. In Folge dieser atrophischen Vorgänge und des immer häufigeren Durchsetztwerdens des Stromas mit Schleimgewebe ergiebt sich endlich eine alveoläre Anordnung des ganzen Tumors; und zwar ereignet sich dieses auf ganz dieselbe Weise, auf welche auch Rindfleisch sehr anschaulich den alveolären Bau der Gallertcarcinome entstehen lässt: Zahlreiche Portionen von Schleimsubstanz, deren jede sammt den von ihr ringsum eingeschlossenen Drüsenelementen, wie eine Flüssigkeitsansammlung im geschlossenen Raum, der Kugelgestalt zustrebt, liegen nunmehr unmittelbar neben einander, nur durch dünne Bindegewebszüge getrennt. Eine Zeit hindurch reichen diese aus, sie von einander zu isoliren. Erfahren aber die schon mit blossem Auge wahrnehmbaren Schleimkugeln in Folge der fortschreitenden Wucherung eine immer bedeutendere Volumszunahme, so atrophiren die Scheidewände, werden endlich durchbrochen, und es confluiren nunmehr zwei oder mehrere Schleimportionen, welche in einem gemeinsamen grösseren Raume liegend, demselben nach und nach die Form eines rundlichen Alveolus verleihen. Aus einer Wiederholung dieses Vorganges muss natürlich ein ganzes System derartiger Alveolen, d. h. ein alveolärer Bau der ganzen Geschwulstmasse, resultiren. Die in ihren Durchmessern ausserordentlich schwankenden Alveolen sind glattwandig und werden nicht von feineren Bindegewebszügen durchsetzt; in der sie erfüllenden Schleimmasse finden sich bald wandständig, bald mehr central liegend, zu eigenthümlichen Formen verzogene, atrophische Drüsenelemente. Wir dürfen demnach, indem wir als bleibende Kriterien unserer Tumoren die alveoläre Structur und das Zurücktreten des Drüsenparenchyms gegenüber dem

Schleimgewebe hervorheben, ihnen die Bezeichnung als Adenomyxome mit vollem Recht zuerkennen.

Bezüglich der Häufigkeit ihres Vorkommens können wir nur bemerken, dass wir bei Sichtung der einschlägigen Literatur, abgesehen von den ganz allgemein gehaltenen Andeutungen, nur zwei Fälle bei Klebs (Handbuch der pathol. Anat., Bd. I, S. 1204) gefunden haben, die er mit Betonung ihrer exquisit alveolären Structur unter „Adenomyxome" rubricirt; und einer dieser Fälle, wir meinen den von Fr. Eilhard Schulze veröffentlichten, ist zweifellos nicht mit den eben beschriebenen Tumoren in gleiche Kategorie zu stellen. Jedenfalls bilden letztere eine selten beobachtete Varietät der Mamma-Adenome.

Wir beschliessen diesen Theil unserer Arbeit mit dem Hinweise auf die Möglichkeit, wenn nicht Wahrscheinlichkeit, des genetischen Zusammenhangs der Adenomyxome mit vielen derjenigen Geschwulstformen, welche bisher als Adenosarcome der Mamma (soweit es sich um Spindelzellensarcome handelt) beschrieben worden sind. Denn in der That bietet die erste Anlage der Neubildung die allergrösste Aehnlichkeit mit einem spindelzelligen Fibro-Sarcomgewebe. Zeigt die betreffende Neoplasie keine vorgeschritteneren Veränderungen, so wird man natürlich auf Grund des ein Initialstadium repräsentirenden Befundes die Diagnose irgend einer Sarcombildung formuliren. Allein bei den weit selteneren Adenomen, die in einer vorgerückteren myxomatösen Umbildung bereits begriffen sind, wird man, wie es bei den von uns untersuchten beiden Tumoren der Fall gewesen ist, ohne Mühe erkennen, dass die anscheinend sarcomatöse Entartung des Anfangsstadiums späterhin ihren eigentlichen Ausdruck in einer exquisit myxomatösen Metamorphose findet.

Die zweite Serie der uns vorliegenden Geschwülste wird durch vier Exemplare einer Krebsspecies repräsentirt, welche ebenfalls eine rara avis unter den Carcinomen darstellt — wir meinen den sogen. Gallertkrebs der Brust-

drüse. Wie wenig es uns beikommen kann, bei dieser Gelegenheit eine Discussion der verschiedenen herrschenden Anschauungen über die Histologie und die Genese der Brustkrebse zu geben, da bei dem enormen Reichthum der betr. Literatur jeder Versuch, eine auch nur annähernd organische Darstellung dieser so umfassenden Materie in den engen Rahmen einer Dissertation zu zwängen, ein unvollständiger bleiben müsste, so gering ist die literarische Ausbeute speciell über das Gallertcarcinom der Mamma, dessen mit Ausnahme weniger, genauer beschriebenen Fälle, in den verschiedenen Handbüchern, Monographien etc. mit einer auffallenden Kürze und meistens in der Form eines einfachen Hinweises auf sein Vorkommen Erwähnung geschieht. Es entsprechen diese knappen Ausführungen durchaus der Seltenheit seines Vorkommens, bei welcher es der modernen mikroskopischen Analyse bisher fast gänzlich entgangen ist, und hat es demnach eines glücklichen Zusammentreffens der Umstände bedurft, um unsere Untersuchung auf vier Exemplare dieser Art ausdehnen zu können. Die bisher beobachteten Fälle, einschliesslich des in neuerer Zeit von Doutrelepont (Langenb. Arch. XII, S. 551) sehr ausführlich beschriebenen, haben so wenig in der Divergenz der Ansichten bezüglich des Herkommens der Colloid- oder Schleimmassen eine Einigung erzielt, dass sich augenblicklich drei Anschauungen gegenüberstehen, nach deren einer die colloide Metamorphose der Epithelzellen, nach deren zweiter die Metaplasie des interstitiellen Gewebes als Erzeuger jener fraglichen Substanz supponirt werden, während die dritte, besonders von Doutrelepont und Rindfleisch vertretene, in der Gallerte ein von den Gefässen ausgeschiedenes Blastem, das sonst zur Zellenbildung verbraucht, hier unter dem Einflusse der Krebszellen gallertig werde, erkennen will. Eine Mittelstellung nehmen diejenigen ein, welche die Gallertmassen theils als Secretproduct der Epithelzellen, theils als aus der myxomatösen Umbildung

des Bindegewebes hervorgegangen ansprechen. Als nothwendige Consequenz dieser verschiedenen Anschauungen ergiebt sich die Definition des Gallertkrebses bald als Schleimzellen, bald als Schleimgerüstkrebs, während die Gegner dieser Extreme sowohl für die Möglichkeit des gesonderten, als für die des combinirten Vorkommens beider Arten eintreten. Das Ergebniss unserer Untersuchungen, die nur nach einer Seite hin etwas Positives bringen, ist natürlich nicht geeignet, eine Erledigung dieser Streitfragen herbeizuführen, obwohl das Uebereinstimmende unserer Fälle, die sich histologisch sämmtlich als prägnante Schleimgerüstkrebse charakterisiren, bei welchen, wie wir zeigen werden, die Gallertmassen zu den Drüsenzellen in keinem genetischen Verhältniss stehen, ein gravirendes Zeugniss gegen die Wahrscheinlichkeit eines Schleimzellenkrebses der Mamma ablegt. Wir müssen uns bei der Unmöglichkeit weiterer literarischer Orientirung mit diesen wenigen einleitenden Bemerkungen begnügen und gehen deshalb zunächst an die äussere Beschreibung der Carcinome, welcher wir, insoweit es uns möglich, die jedesmalige zugehörige Krankengeschichte voranschicken.

I. Fall. Frau H. W., 48 Jahre alt, von kräftigem Körperbau, ist, abgesehen von einem in früheren Jahren überstandenen Icterus, stets gesund gewesen. Sie bemerkte zuerst im Winter 1879 einen kleinen Knoten in der rechten Brust, der langsam und schmerzlos gewachsen war, so dass er bei der am 6. August 1879 erfolgten Aufnahme der Patientin in die hiesige chirurgische Klinik die Grösse einer Wallnuss kaum überschritten hatte. Er ist im oberen, äusseren Quadranten der rechten Mamma als harter, rundlicher Tumor fühlbar, der mit der Haut nicht verwachsen und gegen die Unterlage etwas verschiebbar ist; Achseldrüsen kaum fühlbar. Am 6. August wird der Tumor mit der im Zusammenhang stehenden Drüse exstirpirt; Heilung erfolgt per primam.

Präparat: Wallnussgrosse, undeutlich abgegrenzte, in

Fettgewebe gehüllte Geschwulstmasse. Die Schnittfläche zeigt nur an der Peripherie ein mehr homogenes, derbes Gefüge, während die central gelegenen Partien schon dem blossen Auge ein deutliches grossalveoläres Ansehen darbieten; das durch breite Bindegewebszüge hergestellte Maschenwerk enthält eine weisslich durchscheinende, leimartige Masse.

II. Fall. Hierzu können wir nur das im Lübecker Krankenhause aufgenommene Sectionsprotocoll auszugsweise mittheilen:

Frau Tausch, 73 J. alt, gest. 25. Dec. 1879. Gallertkrebs der Brustdrüse mit fibrösem Scirrhusknoten in der Nähe; Metastasen in der atrophischen Leber, atroph. Milz; Diphtheritis der Blase; Decubitus am Os sacr.; mehrfache haemorrhagische Schleimpolypen und ein kleines, verkalktes Fibrom des Uterus.

Präparat: Die ganze Drüse ist zu einer grossknolligen Geschwulst degenerirt und in toto exstirpirt. Hinten ist die Geschwulstmasse mit dem Muskel, vorne mit der Haut verwachsen, nur an der Peripherie befindet sich eine dünne Zone Fettgewebes; Oberfläche grobhöckerig, theils ulcerirt; an intacteren Stellen lässt sich die Haut als durchsichtiges, feines Häutchen abziehen; an Stelle der Warze ein trichterförmiger Defect. Auf der im Uebrigen völlig homogenen, glatten Schnittfläche findet sich eine über markgrosse Stelle, welche ein ausserordentlich zartes Netzwerk zeigt, in dessen kleinen Lücken eine grauweisse, durchscheinende, gallertartige Masse enthalten ist; nach aussen von der Hauptgeschwulst ein haselnussgrosser, dicht unter der intacten Haut gelegener Knoten; Durchschnitt ähnlich dem der unveränderten Stellen des grossen Tumors.

III. Fall. Krankengeschichte fehlt. Ebenso lässt sich über die äussere Gestalt des Tumors nichts Gewisses aussagen, da das uns vorliegende Präparat nur ein Theil der im Jahre 1870 exstirpirten Geschwulst ist. Das scheibenförmige Fragment der Drüse hat an ihrer Peripherie auf

eine Strecke hin eine etwa fingerdicke Zone, welche fast durchweg das eigenthümliche zartmaschig-gallertige Aussehen darbietet, während auf dem weiteren Durchschnitt sich nur einzelne kleine, zerstreut liegende Stellen, die ein ähnliches Verhalten zeigen, vorfinden.

IV. Fall. Tagelöhnerfrau J. M., 45 Jahre alt, hat in ihrer Ehe fünf Kinder geboren und selbst genährt. Während des ersten Puerperiums Mastitis der rechten Brust, spontane Eröffnung des Abscesses innen und unten von der Brustwarze, vollkommene Heilung; in den nächsten Wochenbetten, deren letztes sie vor 8 Jahren überstanden, keine weiteren Entzündungen. Seit der Zeit der Heuernte hat Pat. öfters reissende Schmerzen in der rechten Brust verspürt und im Mai d. J. zuerst eine knotige Anschwellung in der Tiefe derselben entdeckt. Bei ihrer am 31. Juli 1878 stattfindenden Aufnahme auf die hiesige chirurg. Klinik hat Pat. ein blasses, kränkliches Aussehen: die rechte Mamma ist von einer derb elastischen, etwa faustgrossen, diffus in die Umgebung übergehenden Geschwulst eingenommen und am Thorax frei beweglich. Die Haut ist nur an zwei von der früheren Mastitis herrührenden Narben verwachsen, dagegen im ganzen Bereich ödenmatös. In der Tiefe der rechten Achselhöhle ist ein wenig verschiessbares, hartes, wallnussgrosses Drüsenpacket fühlbar. Am 3. August wird die ganze bewegliche Geschwulstmasse sammt dem Rest der Mamma exstirpirt, ebenso die Achseldrüsen; ausgedehnte Operation, Heilung geht schnell vor sich, und am 2. Sept. wird Pat. mit kleiner, gut granulirender Wunde entlassen.

Präparat: Apfelgrosses, infiltrirtes, durch eine fingerdicke Fettlage gegen die normale Haut abgegrenztes Carcinom; nur an Stelle der Warze fehlt das Fettgewebe, hier dringt der Tumor keilförmig fast bis zur Oberfläche. Auf dem Durchschnitt findet sich grösstentheils ein homogenes, derbes Gefüge; an einigen zerstreut liegenden Stellen von wechselnder Grösse jedoch bald eine alveolar-gallertige

Textur, bald ein exquisit poröses, zartschwammiges Gefüge, aus dessen Höhlungen sich eine breiig-körnige Substanz leicht herausheben lässt.

Die mikroskopischen Bilder, die wir von diesen Carcinomen erhalten, sind variabel je nach den Stellen, aus welchen wir die Schnitte entnehmen; so zwar, dass wir von den makroskopisch am wenigsten veränderten und gewöhnlich ein derbes homogenes Gefüge darbietenden Geschwulstpartien Ansichten gewinnen, welche den anfänglich scirrhösen Charakter der Neubildung noch überall deutlich erkennen lassen, während dieser an den Stellen mit den oben geschilderten Veränderungen bereits völlig verloren gegangen ist, und wir hier nur noch den mannigfachen Stadien einer mehr oder weniger weit vorgeschrittenen schleimigen Umwandlung des Stromas begegnen. Die erste Phase des carcinösen Processes bietet so wenig Charakteristisches, dass es völlig unmöglich sein kann, darnach die Natur der Geschwulst zu bestimmen. Schnitte, die wir den jüngsten Theilen der Tumoren entlehnen, geben ein Bild, welches vollkommen dem eines beginnenden Adenoms gleicht. Zahlreiche, den normalen theils ähnliche, theils hyperplastisch entwickelte Drüsenbläschen liegen in Gruppen angeordnet, in ein wellenförmiges, gefässreiches Bindegewebe eingebettet. Die Bläschen sind von rundlicher oder mehr länglicher Form, ringsum geschlossen und tragen entweder eine einfache Lage cylinderförmiger Zellen, oder ihr Lumen ist von epithelartig angeordneten, rundlichen Zellen angefüllt. Die Ausführungsgänge sind ebenfalls theils völlig normal, theils etwas erweitert und mit mehrschichtigen Cylinderepithelien ausgekleidet. Das Interstitialgewebe sowohl zwischen den Gruppen als den einzelnen Bläschen reichlich entwickelt, gut vascularisirt, enthält hier und da eingesprengte Massen von Fettgewebe. Diese dem Initialstadium der krebsigen Entartung angehörigen und nur in den Uebergangszonen zu den gesunden Drüsentheilen auffindbaren Geschwulst-

abschnitte bilden natürlich einen irrelevanten Bestandtheil unserer Tumoren, deren Hauptmassen, abgesehen von den gallertig degenerirten Districten, in unverkennbarer Weise die Charaktere einer Carcinomstructur besitzen, welche darthut, dass unsere Carcinome, bevor sie durch die später eingreifende Umbildung ihres Stromas stellenweise die Metamorphose zu einem „Carcinoma myxomatodes" eingehen, histologisch in die Kategorie des „Carcinoma simplex" zu verweisen sind. A priori hat die Annahme nichts gegen sich, dass der an dem Stroma auftretende, in den späteren Stadien entschieden regressive Vorgang entweder gleichmässig durch die ganze vorhandene Geschwulstmasse erfolgen, oder sich auf einzelne Theile derselben beschränken kann, obwohl, wenigstens unseren Fällen nach zu urtheilen, das erstere verhältnissmässig selten, das letztere dagegen die Regel zu sein scheint. Man kann deshalb ohne Mühe mikroskopische Schnitte erhalten, auf welchen sich dem bewaffneten Auge Stellen präsentiren, welche eine zwischen der weichen und der scirrhösen Form des Brustkrebses die Mitte einhaltende Structur aufweisen — neben Stellen, welche das Bild eines exquisiten Schleimgerüstkrebses gewähren, so dass man an instructiven Präparaten die Art und Weise der beginnenden und allmälig fortschreitenden Umwandlung des Stromas mehr oder weniger deutlich übersehen kann. Der erste sichtbare Effect, den man an den die Alveolen bildenden, ziemlich mächtigen Stromabalken wahrnimmt, ist ein massenhaftes Auftreten runder, embryonaler, den weissen Blutkörperchen ähnlicher Zellen, welche gruppenweise und unregelmässig zerstreut die Bindegewebsinterstitien erfüllen. Es bildet dieses Stadium das vollständige Analogon jener ersten aus der Wucherung der Zellen der Drüsenadventitia hervorgegangenen Zellanhäufung, die uns unter dem Bild einer sarcomatösen Gewebsanlage in unmittelbarer Umgebung der Ausführungsgänge bei den Adenomen entgegentrat. Die nächste Wirkung, die jene

eingelagerten Zellen auf die Bindegewebsfasern ausüben, besteht darin, dass letztere gelockert und auseinander gedrängt werden, wodurch den Rundzellen der Weg zu einer mehr gleichmässigen, vollkommeneren Ausbreitung geebnet wird. Während dieser Vorgänge an den Zellen erfahren nun die fibrillären Elemente allmälig eine fortschreitende Einschmelzung und Erweichung, die in weiterem Fortgang zur Umwandlung der bindegewebigen Intercellularsubstanz zu einer homogenen, gallertigen Substanz führen, indess die ursprünglich kugligen Zellen sich in spindel- und sternförmige, oft mit ihren Ausläufern anastomosirende Gebilde umwandeln. Aber nur selten kommt es hier zur Bildung eines fertigen Schleimgewebes, eines deutlich ausgeprägten Zellennetzes, wie es bei den Adenomen geschieht, vielmehr verfallen die mangelhaft ernährten Zellen alsbald dem Untergang, so dass sich schliesslich alles in eine Schleimmasse umwandelt, auf deren Structurverhältnisse wir unten noch zurückkommen. Je nachdem nun die schleimige Erweichung in höherem oder geringerem Grade das Maschenwerk angreift, werden die Bindegewebszüge theils völlig erweicht, theils zu schmalen Faserzügen eingeschmolzen, und es kommt nach und nach zu einer Umgestaltung des einfachen Carcinoms zu einem Schleimgerüstkrebs, dessen einzelne Züge wir freilich noch einer detaillirteren Erörterung unterwerfen müssen.

Die mikroskopischen Ansichten, die wir von den schleimig degenerirten Abschnitten unserer sämmtlichen Carcinome erhalten, stimmen im Ganzen völlig überein, nur dass bei dem einen die myxomatöse Umwandlung des Stromas stärker, als bei dem anderen ausgesprochen ist, wodurch sich Differenzen rein gradueller Natur ergeben, die natürlich den Grundcharakter der Geschwulst unberührt lassen. Das Stroma tritt uns wesentlich in zwei Erscheinungsformen entgegen; entweder es besteht aus reinem Schleimgewebe, oder aus einer Mischung von Binde- und

Schleimgewebe. Im ersteren Falle erscheint das Schleimgewebe, entsprechend seiner Bedeutung, als selbstständiger Factor der Carcinomstructur, auf einer höheren Entwickelungsstufe. Wir begegnen hier einem deutlich ausgesprochenen Zellennetz, dessen Maschen eine schleimige, eine zarte Längsstreifung zeigende Grundmasse umschliessen. Im zweiten, überwiegend häufigeren Falle wird das Maschenwerk, streng genommen, nur aus den Residuen der fibrillären, der schleimigen Einschmelzung zur Zeit noch entgangenen Faserzüge gebildet, während das Schleimgewebe hier, wie bereits erwähnt, einer Umwandlung absteigender Art gewissermassen unterliegend, meistens zu einer ganz structurlosen, mehr flüssigen Schleimmasse wird, die jeder histotektonischen Leistung unfähig zu sein scheint. Bei der ersteren Erscheinungsform des Stromas bietet die Uebersichtlichkeit der Structur für die mikroskopische Diagnose keine Schwierigkeiten; bei der zweiten jedoch werden ausserordentlich mannigfache und für den ersten Anblick anscheinend ganz heterogene Verhältnisse geschaffen, deren Deutung besonders durch den Umstand erschwert werden kann, dass die Schleimmassen hier, wie wir nochmals betonen, nicht als zum Alveolen bildenden Interstitialgewebe gehörig, vielmehr als flüssige Ausfüllungsmasse der Maschenräume erscheinen und bei einer Unkenntniss der genetischen Vorgänge leicht für ein Secretproduct der Krebszellen gehalten werden können. Es ist deshalb nothwendig, auf die Betrachtung dieser Form des Schleimgerüstes noch etwas näher einzugehen. Die gröberen Verhältnisse dieser den häufigsten Befund bildenden Theile stellen sich bei schwacher Vergrösserung folgendermassen dar: Breite Bindegewebsbalken bilden das Grundgerüst der Geschwulst. Von diesen gleichsam die stützende Unterlage abgebenden Balken zweigen sich schmälere, aber in ihren Dimensionen immer noch respectable ab, die ein Netzwerk im Groben darstellen, die erste Anlage für die alveoläre Anordnung bilden. Von den breiteren Trabekeln

gehen dünnere aus, die wiederum zum Ausgangspunkt von sich immer mehr verjüngenden Zügen werden, so dass schliesslich ein Netzwerk von höchst verschiedenen Maschenräumen zu Tage tritt. Die Beschaffenheit dieses Strickwerkes ist wiederum an sich sehr verschieden. Die breiten Gerüstbalken bestehen aus einem derben fibrillären Bindegewebe, welchem reichlich elastische Fasern beigemengt sind. Je dünner die Faserzüge werden, um so mehr verlieren sie ihren fibrillären Charakter, und an denjenigen Stellen, an welchen das Stroma, insoweit es noch bindegewebiger Natur, sehr gering ist, sind seine Fasern nicht mehr wellenförmig, sondern eigenthümlich starr, homogen, mit sehr kleinen und spärlichen, kernähnlichen Körperchen besetzt. Dabei ist das Netzwerk bald sehr grossfächrig; dicke Faserzüge schliessen grosse Alveolen ein, die innen glattwandig, von keinen dünneren Faserzügen mehr durchsetzt werden; bald ist es mikroskopisch fein; die miteinander communicirenden Alveolen sind im Verhältniss zu ihrer Kleinheit ausserordentlich zahlreich und von den feinsten Fasern gebildet. Ebenso verschieden gestaltet sich der Alveoleninhalt.

An Stellen, wo ungemein zahlreiche, kleine, durch feine, homogene Fasern abgegrenzte Alveolen in einen breiten Stützrahmen parallelfasrigen Bindegewebes eingespannt sind, bildet nur ein einzelnes kleines, meist central gelegenes Drüsenzellenhäufchen von rundlicher Form den Inhalt des im Uebrigen von Schleimsubstanz erfüllten Raumes, während die schon makroskopisch deutlich grossfächrigen Geschwulstpartien mit ihren durch breite, membranartige Faserzüge hergestellten glattwandigen, alveolären Räumen grössere ovale oder kolbige, öfters verzweigte Zellenaggregate in mehrfacher Anzahl und ungeordneter Lagerung inmitten der gallertartigen Ausfüllungsmasse aufweisen. Es ist hierbei wohl die Anschauung gerechtfertigt, dass diese grossen Alveolen nach Erweichung der Scheidewände aus einer Confluenz kleinerer hervorgegangen, und

die früher isolirten Zellkörper dadurch in einen gemeinsamen Raum gelangt sind. Ein fast gewöhnliches Vorkommniss bei allen Zellenaggregaten von einigermassen bedeutendem Volumen ist in den späteren Stadien des Processes eine Art Verflüssigung, gewissermassen eine Vacuolenbildung, die sich an den central gelegenen, als den am schlechtesten ernährten Zellen zuerst bemerklich macht. Ob es sich hierbei mehr um eine schleimige oder fettige Metamorphose handelt, müssen wir unentschieden lassen; in einigen Fällen haben wir indess bestimmt die Anwesenheit von Körnchenkugeln innerhalb des Verflüssigungscentrums, niemals Producte schleimiger Umwandlung nachweisen können. Ueberhaupt ist die Fettmetamorphose der Zellen ein sehr häufiges Ereigniss, und besonders in den kleineren Alveolen geschieht es gar nicht selten, dass das ganze Zellenaggregat durch sie zu Grunde geht, so dass der Alveoleninhalt nur noch aus amorphem Schleim besteht, in dessen Mitte ein Haufen von Fettkörnchen den ehemaligen Zellkörper andeutet. Dieser fettige Zerfall inmitten einer ausgebreiteten schleimigen Erweichung scheint in der That darzuthun, dass für die Drüsenzellen der Mamma unter physiologischen, wie unter pathologischen Bedingungen die Fettmetamorphose der ausschliessliche Weg der Rückbildung bleibt — ein Umstand, der ebenfalls mit einer gewissen Beweiskraft gegen das Vorkommen eines Schleimzellenkrebses der Brustdrüse spricht.

Es erübrigt noch, bezüglich der aus der Metamorphosirung des Stromas hervorgegangenen Schleimmassen zu erwähnen, dass wir hier alle Uebergänge von einem fertigen Schleimgewebe bis herab zu einer völlig structurlosen Schleim- oder Gallertmasse finden. Oefters gelingt es, darin eine undeutliche netzförmige Zeichnung zu entdecken, die bei genauer Einstellung sich als das in fettigem Zerfall begriffene Zellennetz erweist. Wir sehen also, dass auch das Schleimgewebe für die Fettmetamorphose zugänglich ist. Fettiger Detritus, Körnchenkugeln, freie

Kerne, Fragmente von Zellen, oder einzelne noch erhaltene Spindel- und Sternzellen bilden die regelmässigen Beimengungen zu den structurlosen Schleimmassen.

---

Schliesslich mache ich es mir zur angenehmen Pflicht, Herrn Prof. Dr. A. Thierfelder für die überaus freundliche Art, mit welcher er mir bei meinen Untersuchungen mit Rath und That beigestanden hat, meinen tiefgefühlten Dank auszusprechen.